

ZUR WIRKUNG DER AMINOSÄUREN
TYROSIN UND TRYPTOPHAN
AUF DAS
REPRODUKTIONSGESCHEHEN
DER RATTE

Petra Müller

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0046

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

ZUR WIRKUNG DER AMINOSAUREN TYROSIN UND TRYPTOPHAN AUF
DAS REPRODUKTIONSGESCHEHEN DER RATTE.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Petra Müller
aus
Ötisheim/Pforzheim

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. W. Rössner

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

Meinen lieben Eltern
in herzlichem Dank

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATUR	2
Das Reproduktionsgeschehen bei Laborratten	2
Die neuroendokrine Steuerung der Fortpflanzung	4
Der Einfluß monoaminerger Neurotransmitter im Gehirn auf das Reproduktionsgeschehen	6
Die Steuerung der Neurotransmittersynthese durch die Konzentration ihrer chemischen Vorstufen - der Einfluß von Tyrosin und Tryptophan auf die Katecholamin- bzw. Serotoninbiosynthese	13
MATERIAL UND METHODEN	24
ERGEBNISSE	34
Verlauf des Zyklusgeschehens in der Vorperiode	34
Fortpflanzungsgeschehen	35
1. Versuchsabschnitte I-III	35
1.1 Konzeption	35
1.2 Geburt und Anzahl der Früchte	38
2. Versuchsabschnitte IV und V	41
2.1 Konzeption	41
2.2 Geburt und Anzahl der Früchte	46

	Seite
DISKUSSION	53
ZUSAMMENFASSUNG	62
SUMMARY	64
LITERATURVERZEICHNIS	67
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Mehrere Neurotransmitter sind an der neuroendokrinen Steuerung der Gonadotropinsekretion aus der Adenohypophyse und der Regulation der Ovarfunktion beteiligt.

Während den Katecholaminen eine die Reproduktionsvorgänge fördernde Wirkung zugesprochen wird, soll Serotonin einen hemmenden Einfluß auf das Fortpflanzungsgeschehen ausüben.

Derzeitige Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, daß die Synthese und Freisetzung bestimmter Neurotransmitter durch Applikation ihrer chemischen Vorstufen gesteigert werden kann. So soll die Verabreichung der Aminosäure Tyrosin als Ausgangssubstanz für die Biosynthese der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin eine erhöhte Aktivität katecholaminerger Neurone hervorrufen. Es bestehen ebenfalls Anzeichen, daß die Applikation der Aminosäure Tryptophan als Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin einen fördernden Einfluß auf die Aktivität serotoninерger Neurone ausüben kann.

In der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, ob bei Ratten außer durch Dauerapplikation auch mit einmaligen Gaben von Tyrosin bzw. Tryptophan eine Beeinflussung des Zyklusgeschehens und der Reproduktionsleistung erreicht werden kann.

LITERATUR

Das Reproduktionsgeschehen bei Laborratten

Bei Ratten variiert das Einsetzen der Pubertät u.a. mit deren Zuchtrasse, Wurfgröße und Ernährungszustand.

Die Pubertät geht beim weiblichen Tier mit der spontanen Öffnung des bis dahin geschlossenen Vaginallumens, beim männlichen Tier mit dem Abstieg der Hoden ins Skrotum einher.

Nach BENNETT et al. (1970) findet die Öffnung des Vaginallumens mit 28 - 49 Lebenstagen statt. Gewöhnlich setzt 1 - 2 Tage später der erste Östrus ein. In der Folge laufen regelmäßige Zyklen mit einer durchschnittlichen Dauer von 4 - 5 Tagen ab. Der Zyklusstand kann histologisch an den charakteristischen Veränderungen des Vaginalepithels bestimmt werden.

Der Eintritt der Pubertät kann durch die Umwelt beeinflusst werden. Beispielsweise kommen Ratten aus Würfen mit geringer Anzahl von Früchten sowie Tiere mit optimaler Nährstoffzufuhr früher in die Pubertät (BENNETT et al., 1970). Untersuchungen von SWANSON et al. (1983) zufolge wird die Pubertät durch Einzelhaltung beschleunigt, während sie verzögert einsetzt nach Unterbringung von mehreren Tieren gleichen Geschlechts in einem Käfig.

Die sexuelle Reife wird beim weiblichen Tier mit 50 - 72 Lebenstagen und beim männlichen Tier mit etwa 40 Lebenstagen erreicht. Maximale Fruchtbarkeit liegt zwischen 100 und 300 Lebenstagen vor (BENNETT et al., 1970).

Bei 75% der weiblichen Ratten setzt der Östrus zwischen 16⁰⁰ und 22⁰⁰ Uhr ein mit einer Dauer von ca. 14 Stunden. Die spontane Ovulation erfolgt ungefähr 8 - 11 Stunden nach Östrusbeginn. Die angebildeten Corpora lutea sind hormonell nur aktiv, wenn während des Östrus eine Stimulierung von Cervix oder Vagina stattgefunden hat. In diesem Fall wird durch Freisetzung von Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen die Progesteronsekretion über 13 (10 - 14) Tage aufrecht erhalten. Während bei einer echten Gravidität ab diesem Zeitpunkt die Plazenta die Progesteronsynthese übernimmt, bilden sich bei einer Pseudogravidität die Corpora lutea zurück und ein erneuter Östrus läuft ab. So können aufgrund des Zyklusablaufs echte Gravidität und Pseudogravidität frühestens am 14. Tag nach dem letzten aufgetretenen Östrus unterschieden werden.

Nach BENNETT et al. (1970) dauert die Gravidität bei Laborratten 21 - 23 Tage mit einer durchschnittlichen Wurfgröße von 6,2 - 9,8 Früchten. Die Jungen werden bis zum Alter von 21 Lebenstagen und einem Körpergewicht von 40 - 50g gesäugt.



Die neuroendokrine Steuerung der Fortpflanzung

Das wesentliche neurosekretorische System bei den Wirbeltieren ist der Tractus hypothalamo-hypophyseus (KMENT, 1976).

Die in der sog. hypophyseotropen Zone des Hypothalamus gebildeten Gonadotropin-Releasinghormone gelangen über das hypophysäre Portalgefäßsystem an der Eminentia mediana in die Adenohypophyse und veranlassen dort die Bildung sowie Abgabe der Gonadotropine FSH und LH in die Blutbahn. Die Gonadotropine bewirken am Erfolgsorgan Ovar neben morphologisch-funktionellen Veränderungen auch die Synthese und Freisetzung der Sexualsteroid Östrogen und Progesteron. Diese Steroidhormone gelangen auf dem Blutweg in den Hypothalamus und veranlassen dort in Abhängigkeit vom Hormonstatus entweder eine Abgabe oder Retention der Releaserhormone (positiver bzw. negativer Feedback).

Die übergeordnete Steuerung dieses hormonalen Regelkreises erfolgt durch das Zentralnervensystem, das sowohl die Übermittlung von externen Reizen (optische, olfaktorische, klimatische, temperaturabhängige Empfindungen) zur Hypophyse übernimmt als auch für die Integrierung von Impulsen aus dem milieu intérieur (emotionelle und psychische Prozesse) sorgt und daraus resultierende endokrine Umstellungen herbeiführt.

Nach WEINER und GANONG (1978) steuert ein einziges Releasinghormon, das Dekapeptid GnRH, die Freisetzung der beiden Gonadotropine LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen.

Die GnRH-sezernierenden Neurone besitzen Zellkörper in der Area praeoptica, Area arcuata und im vorderen Hypothalamus; ihre Axone laufen in der Eminentia mediana zusammen.

Die GnRH-Ausschüttung in das hypophysäre Portalgefäßsystem erfolgt pulsatil, wodurch die zyklische LH-Sekretion hervorgerufen wird. Die Höhe des LH-Blutspiegels hängt dabei von der Frequenz und der Amplitude der GnRH-Impulse ab (NOWAK u. SWERDLOFF, 1985).

Der präovulatorische LH-Peak wiederum ist das wesentliche Moment der Ovulationsauslösung.

Nach RUBINSTEIN und SAWYER (1970) soll bei der Ratte der ovulationsauslösende LH-Anstieg am Nachmittag des Proöstrus zwischen 14⁰⁰ und 16⁰⁰ Uhr beginnen.

Das Intervall gesteigerter Gonadotropinsekretion wird als sog. "kritische Periode" des Proöstrus bezeichnet.

Der Einfluß monoaminerger Neurotransmitter im Gehirn auf
das Reproduktionsgeschehen

Monoaminerge Neurotransmitter im Gehirn sind über die Freisetzung der spezifischen Releasorfaktoren aus dem Hypothalamus in das hypophysäre Portalgefäßsystem in der Lage, die Hormonsekretion aus der Adenohypophyse zu kontrollieren.

TERASAWA et al. (1975) schreiben den monoaminergen Neurotransmittern sowohl bei der basalen Gonadotropinsekretion als auch beim zyklischen LH-Anstieg während der kritischen Periode des Proöstrus steuernde Funktion zu. Als die wichtigsten Überträgersubstanzen werden Dopamin, Noradrenalin und Serotonin angesehen, obwohl möglicherweise auch Adrenalin, Histamin und andere Stoffe zum neurogenen Stimulus für den präovulatorischen LH-Peak beitragen.

Die monoaminergen Nervenendigungen treten über Synapsen mit den GnRH-sezernierenden Neuronen in Kontakt.

Als Neurotransmitter an den erregenden Synapsen werden Katecholamine vermutet, während Serotonin an den hemmenden Synapsen wirken soll.

Die Abbildung I zeigt das Modell einer GnRH-sezernierenden Nervenzelle mit exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen.

Abbildung I

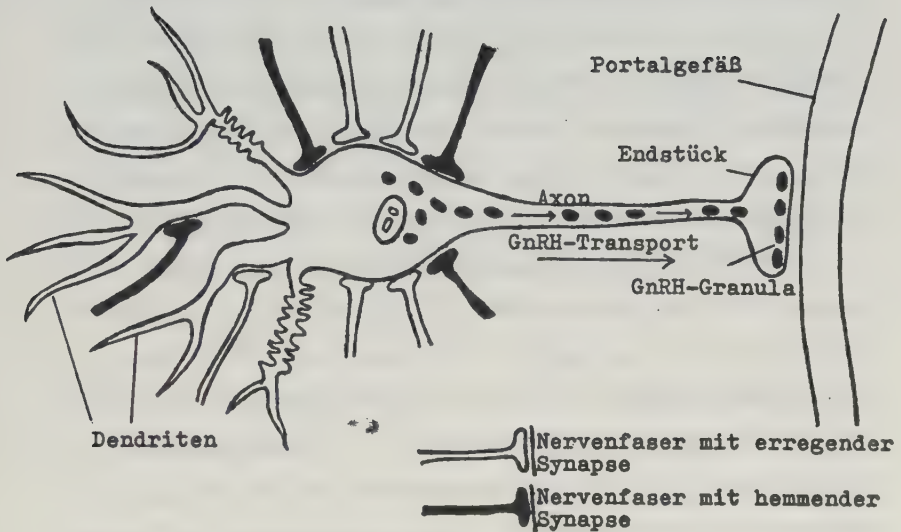


Abbildung I

GnRH-sezernierende Nervenzelle modifiziert nach IVERSEN (1985)

Pharmakologische Studien veranlaßten BARRACLOUGH und WISE (1982) zu der Hypothese, daß Katecholamine über eine α -adrenerge Verbindung die pulsatile LH-Freisetzung stimulieren. Eine Hemmung der Katecholaminbiosynthese oder eine Blockade der α -Rezeptoren verhinderten bei Proöstrusratten nicht nur wirksam den spontanen LH-Anstieg und die Ovulation, sondern induzierten auch eine Pseudo-gravidität als Folge einer Prolaktinausschüttung.

Bei östrogenbehandelten Kaninchen konnten SAWYER et al. (1974) durch eine Noradrenalininjektion in den dritten Hirnventrikel eine präovulatorische LH-Freisetzung herbeiführen und eine Ovulation auslösen.

BARRACLOUGH und WISE (1982) wiederum berichten über eine Korrelation zwischen Gonadotropinsekretion und Katecholaminsatz im Hypothalamus. Am Nachmittag des Proöstrus erfolgt in der Eminentia mediana eine signifikante Steigerung des Noradrenalinumsatzes, verbunden mit einer Abnahme der LHRH-Konzentration sowie einer Erhöhung des Serumgonadotropinspiegels. Zu gleicher Zeit fällt der Dopaminsatz stark ab. An den übrigen Zyklustagen ist die Noradrenalinaktivität niedrig, die Dopaminaktivität dagegen hoch. Die Autoren nehmen daher an, daß Noradrenalin den präovulatorischen Gonadotropinanstieg über eine LHRH-Freisetzung aus der Eminentia mediana induziert.

Aus den zyklusabhängigen Veränderungen des Katecholaminsatzes schließt WALKER (1984), daß Noradrenalin zur phasischen LH-Sekretion beiträgt, jedoch den zirkadianen Rhythmus des Zyklusgeschehens nicht beeinflußt. Nach Meinung des Autors entsteht der zyklische Gonadotropinanstieg aus einem serotoninergen Signal, wobei die noradrenergen Neurone kooperativ tätig sind, indem sie den neurogenen Stimulus verstärken und auf die GnRH-Nervenfasern übertragen.

Eine wesentliche Rolle bei der Steuerung neuroendokriner Prozesse spielen auch die Steroidhormone. Der präovulatorische Östrogenanstieg im Blut dient nach BARRACLOUGH und WISE (1982) nicht nur als "Zeitgeber" für eine erhöhte LHRH-Synthese am Morgen des Proöstrus, sondern bewirkt außerdem die verstärkte Noradrenalinfreisetzung am Nachmittag des Proöstrus.

Über den Einfluß von Dopamin auf die Gonadotropinsekretion werden in der Literatur widersprüchliche Angaben gemacht.

Bereits 1970 konnten SCHNEIDER und MC. CANN durch eine Dopamininjektion in den dritten Hirnventrikel von Ratten, die sich im späten Diöstrus oder Proöstrus befanden, einen 8 - 10fachen Anstieg des Plasma-LH-Spiegels hervorrufen. Eine Dopaminverabreichung im Östrus oder frühen Diöstrus zeigte indessen nur eine geringe Wirkung.

Über Messungen des Katecholaminsatzes im Hypothalamus berichten BARRACLOUGH und WISE (1982), daß der Dopaminumsatz in der Eminentia mediana im Proöstrus niedrig, an den anderen Zyklustagen jedoch hoch ist. Die Noradrenalinumsatzraten verhalten sich genau umgekehrt. Die Autoren interpretieren den verminderten Dopaminumsatz im Proöstrus in zeitlichem Zusammenhang mit dem präovulatorischen Anstieg der Serumgonadotropine als Wegfall einer hemmenden Wirkung auf die LHRH-Nervenendigungen mit daraus

resultierender erhöhter Freisetzung von Releaserhormonen. Da Dopamin mit dem Prolaktin-Inhibiting-Faktor identisch sein soll, liegt die Bedeutung der beobachteten Aktivitätsabnahme möglicherweise aber auch in einer geringeren Dopaminfreisetzung in das hypophysäre Portalgefäßsystem, so daß eine Prolaktinausschüttung stattfinden kann. Nach WEINER und GANONG (1978) erfolgt am Nachmittag des Proöstrus zudem eine gesteigerte Wiederaufnahme von Dopamin in den Nucleus arcuatus und Nucleus praeopticus. Die Autoren werten diesen Vorgang ebenfalls als Hinweis auf eine abgeschwächte Stimulierung postsynaptischer Rezeptoren.

Neben Noradrenalin und Dopamin wurde im Hypothalamus auch Adrenalin nachgewiesen. Eventuell sind adrenerge Neurone an der Steuerung der Gonadotropinsekretion beteiligt.

RUBINSTEIN und SAWYER (1970) injizierten Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin in den dritten Hirnventrikel von Proöstrusratten, bei denen die spontane LH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen durch eine Vorbehandlung mit Pentobarbital verhindert wurde. Während die Adrenalininfusion eine Ovulation auslösen konnte, erwiesen sich äquimolare Mengen der beiden anderen Katecholamine als unwirksam.

BARRACLOUGH und WISE (1982) wiederum stellten keine Veränderung des Adrenalinumsatzes im Nucleus praeopticus vom

Morgen des Proöstrus bis zum Nachmittag fest. Die Autoren schließen aus dieser Beobachtung, daß Adrenalin keinen signifikanten Einfluß auf den präovulatorischen Gonadotropinanstieg hat.

In neuerer Zeit wird Adrenalin wieder eine größere Bedeutung beigemessen. 1985 konnte KALRA bei Proöstrusratten durch intraventrikuläre Adrenalininjektion einen 2-fachen Anstieg des LH-Blutspiegels hervorrufen. Die gleichartige Applikation von Dopamin und Noradrenalin zeigte keine Wirkung auf die LH-Sekretion.

Während in der Literatur den Katecholaminen ein fördernder Einfluß auf das Fortpflanzungsgeschehen zugeschrieben wird, finden sich für Serotonin Angaben über eine hemmende Wirkung.

Sowohl einmalige als auch mehrfache subkutane Serotonininjektionen verhinderten die LH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen praepuberaler Ratten, die mit Pregnant-Mare-Serumgonadotropin vorbehandelt waren (O' STEEN, 1964). Die PMSG-induzierte Ovulation blieb aus. Bei der Sektion der Tiere wurden an den Ovarien atretische Follikel mit degenerierenden Ova festgestellt. Bei adulten Ratten unterdrückte eine einmalige Serotoninapplikation am letzten Diöstrustag die spontane Ovulation (LAHSETWAR, 1971). Die LH-Konzentration in der Hypophyse blieb hoch und war mit Proöstruswerten vergleichbar.

Der Autor vermutet, daß durch erhöhte Aktivität serotonin-
nerger Neurone die LHRH-Ausschüttung im Hypothalamus
verhindert wurde. Diese Annahme wurde von LEONARDELLI
et al. (1974) bestätigt, die nach einer Serotonininfusion
in die Seitenventrikel von Meerschweinchen eine LHRH-
Retention in den neurosekretorischen Nervenfasern
beobachteten.

WALKER (1984) weist auf eine Korrelation zwischen dem
Serotoningehalt im Hypothalamus und der zyklischen Gonado-
tropinsekretion hin. Während der sog. kritischen Periode
des Proöstrus fällt die Serotoninkonzentration im Hypotha-
lamus ab und erreicht ihren tiefsten Stand, gleichzeitig
steigt der LH-Spiegel im Blut an. Diese Konzentrations-
abnahme wertet der Autor als neurogenen Stimulus für den
präovulatorischen LH-Anstieg.

Der Einfluß von Serotonin auf die LH-Sekretion wird nach
WEINER und GANONG (1978) östrogenabhängig moduliert.
Serotonin soll die LH-Freisetzung in Abwesenheit von
Östrogenen hemmen, in ihrer Gegenwart jedoch fördern.
Ferner schreiben die Autoren den serotoninergen Nerven-
endigungen in der Area suprachiasmatica die Steuerung
des hormonellen zirkadianen Rhythmus zu.

Im Hinblick auf die Prolaktinsekretion soll Serotonin
fördernd, Dopamin dagegen hemmend wirken.

WALKER (1984) zufolge hat Serotonin auch maßgeblichen Einfluß auf den Alterungsprozeß, der zum Verlust der Fortpflanzungsfähigkeit führt. In alten Ratten steigt der Serotoningehalt im Hypothalamus an, während der Noradrenalin Spiegel abfällt. Diese Konzentrationsverschiebungen sollen die zyklische Gonadotropinsekretion erniedrigen, was zuerst einen unregelmäßigen Zyklusablauf hervorruft und letztlich in Azyklie endet.

Die Steuerung der Neurotransmittersynthese durch die Konzentration ihrer chemischen Vorstufen - der Einfluß von Tyrosin und Tryptophan auf die Katecholamin- bzw. Serotoninbiosynthese

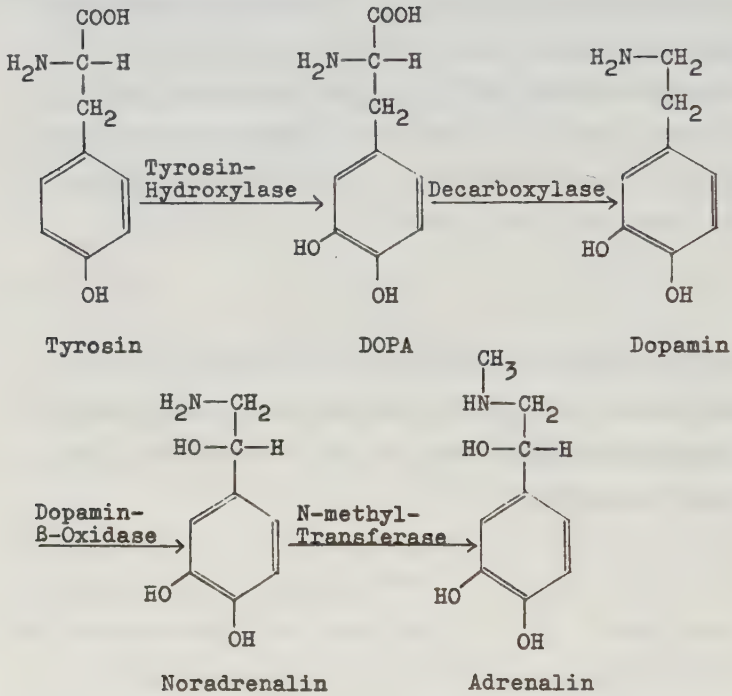
Nach Untersuchungen von WURTMAN et al. (1981) besteht die Möglichkeit, daß die Synthese- und Freisetzungsraten bestimmter Neurotransmitter durch das Angebot ihrer chemischen Vorstufen erhöht werden kann. Die Verabreichung solcher Stoffe soll die neuronale Signalübertragung im Gehirn verstärken und damit auch Gehirnfunktionen modifizieren.

Jede Nervenzelle produziert nur einen einzigen Neurotransmitter: aus Tyrosin werden die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin gebildet und aus Tryptophan entsteht Serotonin.

In Abbildung II ist die Katecholamin- und Serotoninbiosynthese schematisch dargestellt.

Abbildung II

1. Katecholaminbiosynthese



2. Serotoninbiosynthese

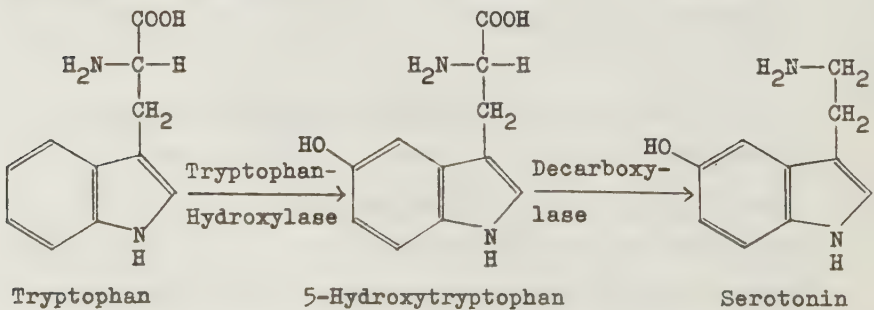


Abbildung II: Katecholamin- und Serotoninbiosynthese
(modifiziert nach KARLSON, 1980)

Alle Neurotransmitter, deren Synthese in Abhängigkeit von der Vorstufenkonzentration steht, werden aus Stoffen gebildet, die vollkommen oder zum Teil aus der Nahrung stammen.

- Tyrosin stellt eine semiessentielle Aminosäure dar, deren körpereigene Synthese aus dem essentiellen Phenylalanin in erster Linie in der Leber und in begrenztem Umfang auch im Gehirn (IKEDA et al., 1965) erfolgt, wahrscheinlich jedoch nicht ausreicht, um den Tyrosinbedarf des Organismus völlig zu decken.
- Tryptophan gehört zur Gruppe der essentiellen Aminosäuren, die nicht vom Körper selbst produziert werden können.

Im Gegensatz zu den übrigen Aminosäuren zirkuliert Tryptophan nicht frei im Blut, sondern liegt weitgehend an Albumin gebunden vor (MC MENAMY u. ONCLEY, 1958).

Nach PARDRIDGE (1977) besteht für alle Large Neutral Amino Acids (LNAA) wie Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Threonin, Methionin, Leucin, Isoleucin und Valin ein gemeinsamer Transportmechanismus durch die Blut-Hirn-Schranke.

Das System zeichnet sich durch geringe Affinität seiner Carrier für alle LNAA aus, so daß bei physiologischen Vorstufenkonzentrationen keine Sättigung erreicht ist.

Da die Aufnahme aller LNAA ins Gehirn durch denselben Transportmechanismus vermittelt wird, dessen Michaelis-konstante nach PARDRIDGE (1977) ungefähr der Gesamtkonzentration der Substrate im Blut entspricht, entsteht

unter den einzelnen Aminosäuren eine Konkurrenzsituation um die Bindung an die Trägermoleküle. Der intracerebrale Tyrosin- bzw. Tryptophanspiegel hängt somit vom Verhältnis dieser Aminosäuren im Blut zur Summe der übrigen Konkurrenten ab. Der Tyrosin- bzw. Tryptophaneinstrom ins Gehirn kann also sowohl durch Erhöhung des betreffenden Aminosäurenspiegels als auch durch Erniedrigung der Konzentrationen anderer LNAA beschleunigt werden (PARDRIDGE, 1977; FERNSTROM u. FALLER, 1978).

Durch Insulin kann eine wesentliche Veränderung der LNAA-Blutspiegel hervorgerufen werden. Unter seinem Einfluß erfolgt eine gesteigerte Aufnahme freier Aminosäuren in die Skelettmuskulatur. Tryptophan dagegen erweist sich als weitgehend insulinunempfindlich, da es nach WURTMAN et al. (1981) gewöhnlich zu 75 - 80% an Albumin gebunden vorliegt. Bei einem generellen Absinken der Aminosäurenkonzentrationen steigt nun zwangsläufig der relative Tryptophangehalt im Blut, so daß deutlich mehr davon ins Gehirn transportiert werden kann.

Nach WURTMAN et al. (1981) besitzt Tryptophan eine viel stärkere Affinität zum Transportsystem der Blut-Hirnschranke als zum Albumin; damit bestimmt dessen Gesamtkonzentration, also freie wie eiweißgebundene Aminosäure, die Verfügbarkeit für das Gehirn.

MORRE und WURTMAN (1981) postulieren für die Aufnahme von Tyrosin aus der Extrazellulärflüssigkeit des Gehirns in die freien Nervenendigungen zwei verschiedene Aufnahme-mechanismen; beide transportieren LNAA kompetitiv:

- System mit hoher Affinität, das wahrscheinlich ein Fließgleichgewicht zwischen dem Extra- und Intrazellulär-raum aufrecht erhält
- System mit geringer Affinität, das unter physiologischen Bedingungen nicht gesättigt ist und vermutlich auf Diffusion beruht

Bei normalen LNAA-Konzentrationen soll mindestens die Hälfte des Tyrosins via dem System mit geringer Affinität transportiert werden.

Gemäß Untersuchungen von DENIZEAU und SOURKES (1977) erfolgt die Tryptophanaufnahme in die Gehirnnerven sowohl über Carriertransport als auch durch Diffusionsvorgänge. Es scheint eine Korrelation zwischen der Aktivität des Transportsystems und dem Serotoninspiegel in den verschiedenen Hirnregionen zu bestehen, wobei die Aufnahmerate im Hypothalamus aufgrund seiner dichten serotoninergen Innervierung am höchsten ist.

Da die Vorstufen nicht selbst mit den postsynaptischen Rezeptoren reagieren können, müssen sie im präsynaptischen Neuron erst in ihre entsprechenden Neurotransmitter umgewandelt werden. Damit ein steigendes Vorstufenangebot auch zu einer höheren Neurotransmittersynthese führt,

fordert WURTMAN (1982), daß das Schlüsselenzym nicht schon unter physiologischen Bedingungen gesättigt ist. Außerdem darf die Enzymaktivität bei einem Konzentrationsanstieg des Endprodukts nicht infolge Rückkopplung sinken.

Die geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme sind:

- bei der Katecholaminbiosynthese die Tyrosinhydroxylase (NAGATSU et al., 1964)
- bei der Serotoninbiosynthese die Tryptophanhydroxylase (LOVENBERG et al., 1968)

Nach CARLSON und LINDQVIST (1978) ist die Tyrosinhydroxylase bei normaler Vorstufenkonzentration zu etwa 75% gesättigt, während PARDRIDGE (1977) einen Wert von lediglich 35% angibt.

Im Falle der Tryptophanhydroxylase liegt nach Aussage beider Autoren eine Sättigung von ungefähr 50% vor.

Gemäß Untersuchungsergebnissen von NAGATSU et al. (1964) in vitro sowie LOVENBERG und VICTOR (1974) in vivo steht die Tyrosinhydroxylase unter dem Einfluß einer Produkt-hemmung. Bei erhöhter Katecholaminkonzentration stellten die Autoren eine Reduzierung der Neurotransmittersynthese fest.

UDENFRIEND (1966) beobachtete bei der Tyrosinhydroxylierung eine Feedback-Hemmung durch DOPA sowie durch Katecholamine. Für DOPA nennt der Autor nichtkompetitive

und für die Katecholamine kompetitive Hemmungsmechanismen.

Im Falle der Tryptophanhydroxylase konnte das Vorliegen einer Produkthemmung weder in vitro (LOVENBERG et al., 1968) noch in vivo (JACOBY et al., 1975) ermittelt werden.

Es gibt nun eine Reihe von Untersuchungen, die auf eine Korrelation zwischen Vorstufenangebot und Neurotransmittersynthese hinweisen.

WURTMAN et al. (1974) injizierten Ratten nach Vorbehandlung mit einem Decarboxylasehemmer 50 mg/kg Tyrosin intraperitoneal und stellten innerhalb von 45 Minuten einen 81%igen Anstieg des intracerebralen Tyrosinspiegels sowie eine Erhöhung der DOPA-Synthese um 13% fest. In späteren Versuchen wiesen GIBSON und WURTMAN (1977) über einen weiten Konzentrationsbereich eine lineare Beziehung zwischen dem Tyrosingehalt des Gehirns und der Katecholaminbiosynthese nach.

FERNSTROM und WURTMAN (1971) wiederum konnten bei Ratten durch intraperitoneale Injektion von lediglich 12,5 mg/kg Tryptophan nach einer Stunde eine Zunahme der intracerebralen Serotoninkonzentration um 23% erzielen. Daneben ermittelten CARLSON und LINDQVIST (1978) nach Vorbehandlung von Ratten mit einem Decarboxylasehemmer, daß die 5-Hydroxytryptophansynthese proportional dem Tryptophanspiegel im Gehirn ist.

Nach WURTMAN et al. (1981) hängt die Wirksamkeit einer Vorstufe hinsichtlich der Neurotransmittersynthese vom Aktivitätsgrad der Neuronen, also deren Entladungsfrequenz ab. Dies scheinen die Untersuchungen von GIBSON und WURTMAN (1978) zu bestätigen.

Im Rattenhirn konnte der nach Aktivierung katecholaminerger Neurone (Kältestreß, Probenecid) beobachtete Konzentrationsanstieg des Noradrenalinmetaboliten MOPEG-SO₄ durch intraperitoneale Tyrosinapplikation signifikant verstärkt werden.

Das Wechselspiel zwischen Neurotransmittersynthese und Entladungsfrequenz der Neuronen zeigt sich auch bei der Blutdruckregulation, wo SVED et al. (1979) nach intraperitonealer Tyrosinverabreichung eine dosisabhängige Blutdrucksenkung bei spontan hypertensiven Ratten feststellten. Die Autoren erklären diesen Effekt mit einer gesteigerten Noradrenalinfreisetzung aus aktivierten Neuronen des Stammhirns. Die Stimulierung zentraler α -adrenerger Rezeptoren soll daraufhin eine verringerte Aktivität des sympatho-adrenalen Systems bewirken.

Mittels intraperitonealer Tyrosingaben gelang es ALONSO et al. (1980), bei fastenden Ratten eine dosisabhängige Erhöhung der Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung im Harn zu induzieren, die sich durch Kälteexposition weiter steigern ließ. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, daß die Katecholaminsynthese und -freisetzung

im sympatho-adrenalen System über das aktuelle Tyrosinangebot gesteuert wird.

BOIREAU et al. (1976) injizierten Ratten 100 mg/kg Tryptophan intraperitoneal und wiesen anschließend eine deutlich erhöhte Serotoninabgabe in die Hirnventrikel nach.

Inzwischen liegen auch einige Untersuchungsergebnisse vor, die auf den Zusammenhang zwischen Tyrosin- bzw. Tryptophanverabreichung und deren Auswirkungen auf das Reproduktionsgeschehen hinweisen.

SCHEUERMANN (1984) konnte bei Ratten durch Tyrosinverabreichung über das Trinkwasser ein früheres Einsetzen der Pubertät sowie eine größere Anzahl von Nachkommen erzielen.

Mittels einmaliger peroraler Applikation von 40g Tyrosin gelang WETZEL (1985) bei azyklischen Rindern eine Zyklusinduktion. Gleichsinnige Befunde wurden von HAMMERL (1986a) erhoben, wo bei ähnlicher Versuchskonstellation 83% der Tiere in die Brunst kamen und 69% nach der Besamung trächtig wurden.

MÜNZ (1986) konnte bei Ratten über ein erhöhtes Tyrosinangebot in der Nahrung ein früheres Einsetzen des Zyklusgeschehens wie auch deutlich höhere Wurfzahlen erreichen.

Ferner berichtet HAMMERL (1986b) über erhöhte Wurfgrößen bei Schweinen nach oraler Applikation von 100 mg/kg Tyrosin.

In den Untersuchungen von WILSON und MEIER (1983) reagierten photorefraktäre Goldhamster nach tryptophanreicher Fütterung auf abnehmende Tageslängen, was sich in einer Regression der Gonaden und Abbau der Fettpolster ausdrückte.

Nach DAS et al. (1986) wirkt Tryptophan hemmend auf die Hodenfunktionen. Den Hemmeffekt auf die Spermatogenese und Steroidgenese führen die Autoren auf eine verminderte Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse zurück, die unter dem Einfluß von serotoninerger Neuronen des Gehirns steht.

Schließlich überprüfte TOUNY (1986) die Wirkung von Tryptophan auf das Zyklusgeschehen des Rindes und stellte fest, daß eine Tryptophangabe im Proöstrus die Ovulation hemmt. Dabei kommt es zur Atresie der angebildeten Follikel oder zur Zystenbildung, worauf eine Azyklie folgt.

Aus der dargestellten Literaturübersicht geht hervor, daß das Fortpflanzungsgeschehen durch Katecholamine gefördert und durch Serotonin gehemmt wird. Die Synthese und Freisetzung dieser Neurotransmitter wiederum kann durch Verabreichung ihrer chemischen Vorstufen gesteigert werden.

Daraus läßt sich die Hypothese ableiten, daß das Reproduktionsgeschehen durch ein erhöhtes Angebot von Tyrosin positiv, durch Zufuhr von Tryptophan dagegen negativ beeinflusst werden kann.

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung einer ein- und mehrmaligen peroralen Applikation von Tyrosin bzw. Tryptophan auf die Fertilität weiblicher Ratten untersucht werden.

MATERIAL UND METHODEN

Die Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan wurden an insgesamt 130 weibliche Ratten verabreicht.

Die Untersuchungen gliedern sich in fünf Abschnitte. Die Versuchsabschnitte I,II,III und IV wurden mit je 25 weiblichen Ratten, der Versuchsabschnitt V mit 30 weiblichen Ratten der Rasse Sprague Dawley durchgeführt.

Als Deckpartner dienten in den Versuchsabschnitten I, II und III 10 männliche Ratten, in den Versuchsabschnitten IV und V 15 männliche Ratten derselben Zuchtrasse.

Alle Tiere hatten zu Beginn der Untersuchungen die Geschlechtsreife erreicht und gehörten innerhalb der einzelnen Versuchsabschnitte der gleichen Alters- und Gewichtsklasse an.

Die Ratten waren einzeln in Käfigen mit einer Grundfläche von 40 x 26 cm untergebracht. Sie wurden bei Kunstlicht gehalten, wobei die tägliche Helligkeitsperiode von 7⁰⁰ bis 19⁰⁰ Uhr andauerte.

Die Raumtemperatur lag zwischen 20°C und 25°C; die relative Luftfeuchtigkeit betrug 55 - 60%.

Allen Tieren stand standardisiertes, pelletiertes Rattenfutter (Altromin 1314) sowie Trinkwasser ad libitum zur Verfügung.

Während die Kontrollgruppe nur Futterpellets und Wasser erhielt, wurde den Versuchsgruppen zusätzlich Tyrosin (L-Tyrosin, reinst, Fa. SERVA) bzw. Tryptophan (L-Tryptophan, reinst, Fa. SERVA) peroral verabreicht.

Beide Aminosäuren wurden in suspendierter Form mittels einer 2ml-Einmalspritze und einer gebogenen Knopfkanüle (Fa. HAUPTNER, Art.Nr. 17.190) direkt in den Magen der Tiere appliziert.

Die Behandlung der Ratten erfolgte nach einer zweiwöchigen Vorperiode, in der lediglich der regelmäßige Zyklusablauf kontrolliert wurde.

Das Zyklusgeschehen der weiblichen Tiere wurde histologisch anhand von täglich entnommenen Vaginalabstrichen verfolgt. Der Zyklusstand wurde durch mikroskopische Auswertung der Epithelzellen und der Leukozyten im ungefärbten Abstrichpräparat bestimmt (BENNETT et al., 1970).

1. Versuchsabschnitte I,II und III

Die 25 weiblichen Ratten wurden in fünf Gruppen eingeteilt; vier Versuchsgruppen sowie eine Kontrollgruppe mit jeweils fünf Tieren.

Die Ratten wurden den einzelnen Gruppen so zugeordnet, daß die durchschnittlichen Körpergewichte aller Gruppen nur gering voneinander abwichen.

Zu Beginn der Untersuchungen waren die Tiere in Versuchsabschnitt I 82 Tage, in Versuchsabschnitt II 138 Tage und in Versuchsabschnitt III 222 Tage alt.

Die Behandlung der einzelnen Gruppen unterschied sich in folgenden Punkten:

- Der ersten und zweiten Versuchsgruppe wurde Tyrosin (TYR) peroral verabreicht = Gruppen TYR I und II.
- Der dritten und vierten Versuchsgruppe wurde Tryptophan (TRP) peroral appliziert = Gruppen TRP I und II.
- Die fünfte als Kontrolle dienende Tiergruppe wurde keiner Behandlung unterzogen = Gruppe K.

Die Dosierung beider Aminosäuren und deren Applikationszeitpunkt wurden wie folgt gewählt (vgl. Tabelle 1):

1.1 Versuchsabschnitt I

Die Tiere der Gruppen TYR I und TRP I erhielten einmalig im Proöstrus 100 mg/kg KGW Tyrosin bzw. Tryptophan. Den Gruppen TYR II und TRP II wurde im Proöstrus und Östrus jeweils eine Tyrosin- bzw. Tryptophandosis von 50 mg/kg KGW verabreicht.

1.2 Versuchsabschnitt II

Die Tiere der Gruppen TYR I und TRP I bekamen einmalig im späten Diöstrus Tyrosin bzw. Tryptophan in einer Konzentration von 100 mg/kg KGW.

Den Gruppen TYR II und TRP II wurde im späten Diöstrus und Proöstrus jeweils 50 mg/kg KGW Tyrosin bzw. Tryptophan appliziert.

1.3 Versuchsabschnitt III

Die Tiere der Gruppen TYR I und TRP I erhielten einmalig im frühen Diöstrus 100 mg/kg KGW Tyrosin bzw. Tryptophan. Den Gruppen TYR II und TRP II wurde im frühen Diöstrus und am darauffolgenden Tag jeweils 100 mg/kg KGW Tyrosin bzw. Tryptophan verabreicht.

Der jeweilige Applikationszeitpunkt wurde anhand der zyklischen Veränderungen im Vaginalabstrich exakt bestimmt.

Beide Aminosäuren wurden in Form einer Suspension verabreicht: Tyrosin wurde in Aqua dest., Tryptophan hingegen aufgrund seiner Säureempfindlichkeit (Magensäure) in Antacidum (Phosphalugel^R, Fa. BIOTHERAX) suspendiert.

Gruppe		Substanz	Dosierung	Applikationszeitpunkt
V _I	TYR I	TYR	100 mg/kg KGW	Pro
	TYR II	TYR	50 mg/kg KGW	Pro, Ü
	TRP I	TRP	100 mg/kg KGW	Pro
	TRP II	TRP	50 mg/kg KGW	Pro, Ü
V _{II}	TYR I	TYR	100 mg/kg KGW	später Di
	TYR II	TYR	50 mg/kg KGW	später Di, Pro
	TRP I	TRP	100 mg/kg KGW	später Di
	TRP II	TRP	50 mg/kg KGW	später Di, Pro
V _{III}	TYR I	TYR	100 mg/kg KGW	früher Di
	TYR II	TYR	100 mg/kg KGW	früher Di und dar-auffolgender Tag
	TRP I	TRP	100 mg/kg KGW	früher Di
	TRP II	TRP	100 mg/kg KGW	früher Di und dar-auffolgender Tag

Tabelle 1: Dosierung und Applikationszeitpunkt von Tyrosin (TYR) und Tryptophan (TRP) in den Versuchsschnitten (V) I-III.

Pro = Proöstrus, Ö = Östrus, Di = Diöstrus

2. Versuchsabschnitte IV und V

Die 25 (Versuchsabschnitt IV) und 30 (Versuchsabschnitt V) weiblichen Ratten wurden in fünf bzw. sechs Versuchsgruppen mit jeweils fünf Tieren eingeteilt.

Zum Vergleich dienten die Kontrollgruppen aus den ersten drei Untersuchungsabschnitten.

Zu Beginn der Untersuchungen waren die Tiere in Versuchsabschnitt IV 104 Tage und in Versuchsabschnitt V 108 Tage alt.

In den einzelnen Gruppen wurden folgende Behandlungen durchgeführt (vgl. Tabelle 2):

- Die erste und zweite Versuchsgruppe erhielt über den Zeitraum des Metöstrus, Diöstrus und Proöstrus 2x täglich 1,5 g/kg KGW Tyrosin peroral
- = Gruppen TYR I und II.

Die Tiere der dritten und vierten Versuchsgruppe bekamen über den gleichen Zeitraum in Versuchsabschnitt IV 2x täglich 1,5 g/kg KGW Tryptophan und in Versuchsabschnitt V 2x täglich 3,0 g/kg KGW Tryptophan peroral

- = Gruppen TRP I und II.

Den Gruppen TYR II und TRP II wurde am Tage des Proöstrus zusätzlich pro Tier 2x 0,1ml des β -Rezeptorenblockers Carazolol (Suacron^R, Fa. PRAEMIX) subkutan verabreicht.

Die Applikation der Aminosäuren und des β -Rezeptorenblockers erfolgte morgens zwischen 9⁰⁰ und 11⁰⁰ Uhr sowie abends zwischen 17⁰⁰ und 19⁰⁰ Uhr.

- Die fünfte Versuchsgruppe erhielt einmalig im Proöstrus peroral Tyrosin in einer Konzentration von 1,5 g/kg KGW
= Gruppe TYR III.
- Im Untersuchungsabschnitt V wurde zusätzlich eine sechste Versuchsgruppe geführt. Dieser wurde einmalig im Proöstrus 1,5 g/kg KGW Tyrosin peroral sowie pro Tier 0,1ml des β -Rezeptorenblockers Carazolol subkutan appliziert
= Gruppe TYR IV.

Tyrosin und Tryptophan wurden auch hier in suspendierter Form verabreicht. Die von den Ratten aufzunehmende Tryptophanmenge war jedoch so groß, daß mit Antacidum keine Suspension mehr hergestellt werden konnte. Daher diente Aqua dest. als Suspensionsmittel für beide Aminosäuren.

Gruppe	Substanz	Dosierung	Applikations-zeitpunkt	
V _{IV}	TYR I	TYR	2x 1,5 g/kg KGW	Met, Di, Pro
	TYR II	TYR	2x 1,5 g/kg KGW	Met, Di, Pro
		RB	2x 0,1 ml/Tier	Pro
	TYR III	TYR	1,5 g/kg KGW	Pro
	TRP I	TRP	2x 1,5 g/kg KGW	Met, Di, Pro
	TRP II	TRP	2x 1,5 g/kg KGW	Met, Di, Pro
		RB	2x 0,1 ml/Tier	Pro
V _V	TYR I	TYR	2x 1,5 g/kg KGW	Met, Di, Pro
	TYR II	TYR	2x 1,5 g/kg KGW	Met, Di, Pro
		RB	2x 0,1 ml/Tier	Pro
	TYR III	TYR	1,5 g/kg KGW	Pro
	TYR IV	TYR	1,5 g/kg KGW	Pro
		RB	0,1 ml/Tier	Pro
	TRP I	TRP	2x 3,0 g/kg KGW	Met, Di, Pro
	TRP II	TRP	2x 3,0 g/kg KGW	Met, Di, Pro
		RB	2x 0,1 ml/Tier	Pro

Tabelle 2: Dosierung und Applikationszeitpunkt von Tyrosin (TYR), Tryptophan (TRP) und des β -Rezeptorenblockers (RB) in den Versuchsabschnitten (V) IV und V.

Met = Metöstrus, Di = Diöstrus, Pro = Proöstrus

In allen fünf Versuchsabschnitten wurden zur Überprüfung der Reproduktionsleistung die Deckpartner zu den weiblichen Ratten eingesetzt. Dies erfolgte bei den Versuchstieren im Anschluß an die Behandlung, bei den Kontrolltieren zum analogen Zeitpunkt.

Das zeitgerechte Eintreten des nächsten Östrus sowie eine Kopulation wurden anhand der Vaginalabstriche kontrolliert.

Die Paare wurden wieder getrennt, wenn sich die weiblichen Ratten im nachfolgenden Zyklusstand des frühen Diöstrus befanden bzw. der Östrus nicht zum erwarteten Zeitpunkt ablief.

In den Versuchsabschnitten IV und V erfolgten bei allen Tieren, die mittels der zytologischen Befunde der Vaginalabstriche als nicht gravid identifiziert wurden, zusätzlich maximal zwei Nachbehandlungen entsprechend der vorgegebenen Versuchsanordnung. Hatte selbst die zweite Nachbehandlung keine Trächtigkeit zur Folge, wurden diese Ratten als nicht gravid geführt.

Das Fruchtbarkeitsgeschehen wurde durch folgende Parameter bestimmt:

- Eine Kopulation wurde durch Vorliegen von Spermien im Abstrichpräparat nachgewiesen (BENNETT et al., 1970).
- Eine Trächtigkeit wurde angenommen, wenn 4 - 5 Tage nach dem vorausgegangenen Östrus kein erneuter Östrus

auftrat. Die Unterscheidung zwischen Gravidität und Pseudogravidität erfolgte nach maximal 14 Tagen, da spätestens dann bei nicht trächtigen Tieren ein erneuter Zyklus mit den Erscheinungsbildern von Proöstrus und Östrus einsetzte. Bis zu diesem Zeitpunkt entsprechen die Vaginalabstriche der Situation des Diöstrus (BENNETT et al., 1970).

Als weiterer Hinweis auf eine bestehende Trächtigkeit wurde in 5-tägigem Abstand die Zunahme des Körpergewichts kontrolliert.

- Nach der Geburt wurden die Jungen gezählt, wobei lebende und tote Früchte einzeln erfaßt wurden.
- Während der Säugeperiode wurde das Mutterverhalten beobachtet, um gegebenenfalls Abnormitäten feststellen zu können.

ERGEBNISSE

I. Verlauf des Zyklusgeschehens in der Vorperiode

Von insgesamt 130 untersuchten weiblichen Ratten wiesen 99 Tiere ein regelmäßiges, in 4 - 5 täglichen Intervallen fortlaufendes Zyklusgeschehen auf. Bei 31 Ratten kamen Zyklen mit einer Länge von 10 - 14 Tagen vor; diesem Zyklusverlauf liegt nach BENNETT et al. (1970) eine Pseudogravidität zugrunde.

Hinsichtlich des Zyklusgeschehens ließen sich folgende individuelle Schwankungen beobachten:

- Tiere mit nur 4 - 5 täglichen Zyklen (99 Ratten)
- Tiere mit nur 10 - 14 täglichen Zyklen (15 Ratten)
- Tiere, bei denen sich kurze und lange Zyklen abwechselten (16 Ratten)

Kurz- und langdauernde Zyklen unterschieden sich lediglich in der Länge des Diöstrus. In der Dauer der übrigen Zyklusphasen - Proöstrus, Östrus und Metöstrus - traten keine Abweichungen auf.

II. Fortpflanzungsgeschehen

1. Versuchsabschnitte I-III

1.1 Konzeption

Nach Verabreichung von 100 mg/kg KGW Tyrosin im Proöstrus wurden in der Gruppe TYR I alle fünf Ratten trächtig. Bei Applikation der Aminosäure im späten Diöstrus konzipierten nur vier Tiere; die fünfte Ratte war pseudogavid. Nach der Behandlung im frühen Diöstrus trat bei drei Ratten eine Gravidität ein, bei einem weiteren Tier lief eine Scheinträchtigkeit ab.

In der Gruppe TYR II wurden nach Verabreichung von 50 mg/kg KGW Tyrosin im Proöstrus und Östrus alle fünf Ratten gravid. Bei Applikation der Aminosäure im späten Diöstrus und Proöstrus konzipierten nur vier Tiere. Nach der Behandlung mit 100 mg/kg KGW Tyrosin im frühen Diöstrus und am darauffolgenden Tag lag bei drei Ratten eine Gravidität vor.

Nach Verabreichung von 100 mg/kg KGW Tryptophan im Proöstrus wurden in der Gruppe TRP I alle fünf Ratten gravid. Die Applikation der Aminosäure im späten Diöstrus hatte bei lediglich vier Tieren, die Behandlung im frühen Diöstrus nur bei drei Tieren eine Trächtigkeit zur Folge. In der Gruppe TRP II trat nach Verabreichung von 50 mg/kg KGW Tryptophan im Proöstrus und Östrus bzw. im späten Diöstrus und Proöstrus bei jeweils vier von fünf

Ratten eine Gravidität ein. Bei Applikation der doppelten Aminosäurendosis im frühen Diöstrus und am darauffolgenden Tag konzipierten ebenfalls vier Tiere.

In der Kontrollgruppe waren alle 15 Ratten trächtig.

Der Anteil gravider Ratten betrug in beiden Tyrosin- und Tryptophangruppen 80%, bei den Kontrolltieren 100%.

Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Anzahl gravider, pseudogravider und nicht gravider Tiere pro Gruppe in den Versuchsabschnitten I-III.

Gruppe	Substanz	Dosierung mg/kg KGW t	Anzahl der Tiere			
			n	gravid	pseudo- gravid	nicht gravid
TYR I	TYR	100 mg				
		Pro	5	5	-	-
		später Di	5	4	1	-
		früher Di	5	3	1	1
TYR II	TYR	50 mg				
		Pro u. Ü	5	5	-	-
		später Di u. Pro	5	4	-	1
		100 mg				
		früher Di u. darauffolgen- der Tag	5	3	-	2
TRP I	TRP	100 mg				
		Pro	5	5	-	-
		später Di	5	4	-	1
		früher Di	5	3	-	2
TRP II	TRP	50 mg				
		Pro u. Ü	5	4	-	1
		später Di u. Pro	5	4	-	1
		100 mg				
		früher Di u. darauffolgen- der Tag	5	4	-	1
K	-	-	15	15	-	-

Tabelle 3: Anzahl gravider, pseudogravider und nicht gravider Tiere pro Gruppe in den Versuchsabschnitten I-III.

n - Anzahl der Tiere pro Gruppe

1.2 Geburt und Anzahl der Früchte

Nach einer in allen Gruppen gleich langen Trächtigkeitsperiode von durchschnittlich 22,1 Tagen (min. 21 Tage; max. 23 Tage) wurden die Welpen geboren.

Hinsichtlich der Wurfgröße wurden in den einzelnen Gruppen folgende Durchschnittswerte erzielt (vgl. Tabelle 4):

In der Gruppe TYR I brachten die Ratten nach Verabreichung von 100 mg/kg KGW Tyrosin im Proöstrus Würfe mit 9,8 Jungen hervor und wichen somit kaum von unbehandelten Tieren ab. Bei Applikation der Aminosäure im späten Diöstrus wurden mit 13,25 Welpen Würfe mit der größten Anzahl an Nachkommen bei der geringsten Standardabweichung erzielt; dabei lag die durchschnittliche Wurfgröße um 3,35 Früchte über dem Kontrollwert. Nach der Behandlung im frühen Diöstrus wiesen die Ratten mit Würfen von 10,3 Jungen im Vergleich zu unbehandelten Tieren keinen wesentlichen Unterschied auf.

In der Gruppe TYR II brachten die Ratten nach Verabreichung von 50 mg/kg KGW Tyrosin im Proöstrus und Östrus bzw. im späten Diöstrus und Proöstrus mit 11,0 und 10,75 Welpen größere Würfe als die Kontrolltiere hervor, wobei sich die Werte des Versuchskollektivs nur wenig unterschieden. Bei Applikation von 100 mg/kg KGW Tyrosin im frühen Diöstrus und am darauffolgenden Tag zeigten die Ratten mit Würfen von 10,0 Jungen gegenüber unbehandelten Tieren kaum eine Abweichung.

In der Gruppe TRP I traten nach der Behandlung mit 100 mg/kg KGW Tryptophan im Proöstrus bzw. im späten Diöstrus Würfe mit 12,0 und 12,5 Welpen auf und übertrafen somit jene der Kontrollgruppe deutlich. Bei Verabreichung der Aminosäure im frühen Diöstrus wurden mit 8,3 Jungen Würfe mit der geringsten Anzahl an Nachkommen bei der größten Standardabweichung erzielt; dabei lag die durchschnittliche Wurfgröße um 1,6 Früchte unter dem Kontrollwert.

In der Gruppe TRP II brachten die Ratten nach Applikation von 50 mg/kg KGW Tryptophan im Proöstrus und Östrus bzw. im späten Diöstrus und Proöstrus mit 11,25 und 11,75 Welpen im Vergleich zu unbehandelten Tieren größere Würfe hervor, wobei die Werte des Versuchskollektivs lediglich wenig voneinander abwichen. Bei der Behandlung mit der doppelten Aminosäurendosis im frühen Diöstrus und am darauffolgenden Tag wiesen die Ratten mit 9,0 Jungen kleinere Würfe als die Kontrolltiere auf.

In der Kontrollgruppe wurde eine durchschnittliche Wurfgröße von 9,9 Früchten erzielt; dabei streuten die Einzelwerte über einen sehr weiten Bereich.

Der Anteil totgeborener Welpen schwankte in den einzelnen Gruppen nur unwesentlich und lag unter 6%.

Gruppe	Substanz	Dosierung mg/kg KGW t	n	Σ Welpen	Ø Wurfgröße	min/max
TYR I	TYR	100 mg				
		Pro	5	49	$9,8 \pm 2,8$	5 - 12
		später Di	4	53	$13,25 \pm 1,3$	12 - 15
		früher Di	3	31	$10,3 \pm 3,2$	8 - 14
TYR II	TYR	50 mg				
		Pro u. Ü	5	55	$11,0 \pm 1,4$	10 - 13
		später Di u. Pro	4	43	$10,75 \pm 1,9$	8 - 12
		100 mg früher Di u. darauffolgen- der Tag	3	30	$10,0 \pm 2,0$	8 - 12
TRP I	TRP	100 mg				
		Pro	5	60	$12,0 \pm 2,1$	9 - 14
		später Di	4	50	$12,5 \pm 1,7$	10 - 14
		früher Di	3	25	$8,3 \pm 3,8$	4 - 11
TRP II	TRP	50 mg				
		Pro u. Ü	4	45	$11,25 \pm 2,1$	9 - 13
		später Di u. Pro	4	47	$11,75 \pm 2,4$	10 - 15
		100 mg früher Di u. darauffolgen- der Tag	4	36	$9,0 \pm 3,6$	5 - 12
K	-	-	15	148	$9,9 \pm 2,9$	2 - 13

Tabelle 4: Gesamtzahl der Welpen und durchschnittliche Wurfgröße pro Gruppe in den Versuchsabschnitten I-III. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ der einfachen Standardabweichung.

n = Anzahl gravider Tiere pro Gruppe

2. Versuchsabschnitte IV und V

Die Versuchsabschnitte IV und V wurden ohne Kontrolltiere durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse wurden daher mit dem Kontrollwert aus den ersten drei Versuchsabschnitten verglichen.

Ferner liegen den Gruppen TYR I und TRP I die Ergebnisse von nur insgesamt neun Ratten zugrunde, da jeweils ein Tier während der Behandlung verendete.

2.1 Konzeption

a.) Erstbehandlung

In der Gruppe TYR I wurden nach Verabreichung von täglich zweimal 1,5 g/kg KGW Tyrosin über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus alle neun Ratten trächtig. Bei zusätzlicher Injektion des β -Rezeptorenblockers Carazolol im Proöstrus konzipierten in der Gruppe TYR II sieben von zehn Tieren.

Nach Applikation von 1,5 g/kg KGW Tyrosin im Proöstrus trat bei allen zehn Ratten der Gruppe TYR III eine Gravidität ein. Bei gleichzeitiger Injektion des β -Rezeptorenblockers waren in der Gruppe TYR IV vier von fünf Tieren trächtig.

In der Gruppe TRP I lag nach Verabreichung von täglich zweimal 1,5 g/kg KGW Tryptophan über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus bei drei von fünf Ratten eine

Gravidität sowie bei einem Tier eine Pseudogravidität vor. Bei Applikation von täglich zweimal 3,0 g/kg KGW Tryptophan über denselben Zeitraum konzipierte keine der vier Ratten, jedoch war ein Tier scheinträchtig.

In der Gruppe TRP II trat bei zusätzlicher Injektion des β -Rezeptorenblockers zur niedrigen Tryptophandosis bei drei von fünf Ratten eine Gravidität sowie bei einem Tier eine Pseudogravidität ein. Bei analoger Behandlung mit der doppelten Tryptophanmenge wurden vier von fünf Ratten gravid, beim fünften Tier lief eine Scheinträchtigkeit ab.

In der Kontrollgruppe waren alle 15 Ratten trächtig.

Die Tabelle 5 enthält Angaben über die Anzahl gravider, pseudogravider und nicht gravider Tiere pro Gruppe nach der Erstbehandlung in den Versuchsabschnitten IV und V.

Gruppe	Substanz	Dosierung g/kg KGW t	Anzahl der Tiere			
			n	gravide	pseudo- gravide	nicht gravide
E R S T B E H A N D L U N G						
TYR I	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	9	9	-	-
TYR II	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	10	7	-	3
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro				
TYR III	TYR	1,5 g Pro	10	10	-	-
TYR IV	TYR	1,5 g Pro	5	4	-	1
	RB	0,1 ml / Tier i. Pro				
TRP I	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	5	3	1	1
		2 x 3,0 g Met, Di, Pro	4	-	1	3
TRP II	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	5	3	1	1
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro				
	TRP	2 x 3,0 g Met, Di, Pro	5	4	1	-
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro				
K	-	-	15	15	-	-

Tabelle 5: Anzahl gravider, pseudogravider und nicht gravider Tiere pro Gruppe nach der Erstbehandlung in den Versuchsabschnitten IV und V.

n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

b.) Nachbehandlung

An sämtlichen Ratten, bei denen keine Gravidität vorlag, wurden maximal zwei Nachbehandlungen entsprechend der vorgegebenen Versuchsanordnung durchgeführt.

Im Anschluß an die erste Nachbehandlung waren mit Ausnahme von drei Ratten alle Tiere trächtig. Von den nichtgraviden Ratten gehörte ein Tier der Gruppe TRP I und zwei Tiere der Gruppe TRP II an. Die betreffenden Ratten konzipierten auch bei der zweiten Nachbehandlung nicht (vgl. Tabelle 6).

In den Tyrosingruppen waren nach der Erstbehandlung insgesamt 88% der Ratten und im Anschluß an die Nachbehandlung alle Tiere gravid.

In den Tryptophangruppen betrug der Anteil trächtiger Tiere nach der Erstbehandlung insgesamt 53% und im Anschluß an die Nachbehandlung 84%.

Im weiteren trat sowohl in der Gruppe TRP I als auch in der Gruppe TRP II nach der Erstbehandlung bei jeweils zwei Ratten eine Pseudogravidität auf (vgl. Tabelle 5).

Gruppe	Substanz	Dosierung g/kg KGW t	Anzahl d.Tiere n gravide		Σ gravider Tiere nach d. Erst-u. Nachbehandlung
N A C H B E H A N D L U N G					
TYR I	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	-	-	9 / 9
TYR II	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	3	3	10 / 10
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro			
TYR III	TYR	1,5 g Pro	-	-	10 / 10
TYR IV	TYR	1,5 g Pro	1	1	5 / 5
	RB	0,1 ml / Tier i. Pro			
TRP I	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	2	1	4 / 5
		2 x 3,0 g Met, Di, Pro	4	4	4 / 4
TRP II	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	2	1	4 / 5
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro			
	TRP	2 x 3,0 g Met, Di, Pro	1	-	4 / 5
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro			
K	-	-	-	-	15 / 15

Tabelle 6: Gesamtzahl gravider Tiere pro Gruppe nach der Erst- und Nachbehandlung in den Versuchsabschnitten IV und V.

n = Anzahl nachbehandelter Tiere pro Gruppe

2.2 Geburt und Anzahl der Früchte

Die Gravidität der Ratten dauerte durchschnittlich 21,8 Tage (min. 21 Tage; max. 23 Tage).

Die Tabelle 7 enthält Angaben über die Gesamtzahl der Welpen pro Gruppe nach der Erstbehandlung sowie nach der Erst- und Nachbehandlung.

Die Wurfgrößen der einzelnen Gruppen wiesen folgende Durchschnittswerte auf (vgl. Tabelle 8):

Die Ratten brachten nach Behandlung mit Tyrosin bzw. mit Tyrosin und β -Rezeptorenblocker größere Würfe bei einer geringeren Standardabweichung hervor als die Kontrolltiere.

Bei Verabreichung von täglich zweimal 1,5 g/kg KGW Tyrosin über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus traten in der Gruppe TYR I Würfe mit 10,7 Jungen, in der Gruppe TYR II bei zusätzlicher Injektion des β -Rezeptorenblockers im Proöstrus Würfe mit 10,5 Jungen auf. Ein Vergleich zeigt, daß sich die Wurfzahl der zwei Versuchskollektive kaum unterscheidet, während gegenüber unbehandelten Tieren eine deutlichere Differenz besteht.

In der Gruppe TYR III wurden nach Applikation von 1,5 g/kg KGW Tyrosin im Proöstrus mit 11,2 Welpen Würfe mit der größten Anzahl an Nachkommen erzielt; dabei lag die durchschnittliche Wurfgröße um 1,3 Früchte über dem Kontrollwert. Dieselben Ergebnisse wurden auch in der Gruppe TYR IV

bei gleichzeitiger Injektion des β -Rezeptorenblockers erreicht.

In der Gruppe TRP I brachten die Ratten nach der Behandlung mit täglich zweimal 1,5 g/kg KGW Tryptophan über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus mit 9,0 Welpen Würfe mit der geringsten Anzahl an Nachkommen hervor; dabei lag die durchschnittliche Wurfgröße um 0,9 Früchte unter dem Kontrollwert. Dagegen wiesen die Ratten nach Verabreichung von täglich zweimal 3,0 g/kg KGW Tryptophan über den gleichen Zeitraum mit 10,75 Jungen größere Würfe als unbehandelte Tiere auf.

In der Gruppe TRP II kamen bei zusätzlicher Applikation des β -Rezeptorenblockers zur niedrigen Tryptophandosis Würfe mit 11,0 Welpen, bei analoger Behandlung mit der doppelten Tryptophanmenge Würfe mit 10,75 Welpen vor und übertrafen somit ebenfalls jene der Kontrollgruppe.

Im Kontrollkollektiv lag die durchschnittliche Wurfgröße bei 9,9 Jungen, wobei jedoch eine breite Streuung der Einzelwerte auftrat.

Der Anteil totgeborener Welpen war in den Versuchskollektiven mit Ausnahme der Gruppe TYR I unter 6%.

In der betreffenden Gruppe traten bei einer Ratte Störungen im Geburtsablauf auf, an denen das Tier einging. Die Ratte hatte fünf Früchte tot geboren, bei der Sektion waren weitere neun tote Früchte im Uterus vorhanden.

Gruppe	Substanz	Dosierung g/kg KGW t	Erstbehandlung		Erst.-u.Nachbehandl	
			n	Σ Welpen	n	Σ Welpen
TYR I	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	9	96	9	96
TYR III	TYR	1,5 g Pro	10	112	10	112
TYR II	TYR	2 x 1,5 g Met, Di Pro	7	75	10	105
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro				
TYR IV	TYR	1,5 g Pro	4	45	5	56
	RB	0,1 ml / Tier i. Pro				
TRP I	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	3	31	4	36
		2 x 3,0 g Met, Di, Pro	-	-	4	43
TRP II	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	3	32	4	44
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro				
	TRP	2 x 3,0 g Met, Di, Pro	4	43	4	43
	RB	2 x 0,1 ml / Tier i. Pro				
K	-	-	15	148	15	148

Tabelle 7: Gesamtzahl der Welpen pro Gruppe nach der Erstbehandlung sowie nach der Erst- und Nachbehandlung in den Versuchsabschnitten IV und V.

n = Anzahl gravider Tiere pro Gruppe

Gruppe	Substanz	Dosierung g/kg KGW t	Erstbehandlung			Erst-u. Nachbehandlung		
			n	Ø Wurf- größe	min/max	n	Ø Wurf- größe	min/max
TYR I	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	9	10,7 $\pm$ 1,9	8-14	9	10,7 $\pm$ 1,9	8-14
TYR III	TYR	1,5 g Pro	10	11,2 $\pm$ 2,3	7-15	10	11,2 $\pm$ 2,3	7-15
TYR II	TYR	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	7	10,7 $\pm$ 0,8	10-12	10	10,5 $\pm$ 1,1	8-12
	RB	2 x 0,1 ml/ Tier i. Pro						
TYR IV	TYR	1,5 g Pro	4	11,25 $\pm$ 1,5	10-13	5	11,2 $\pm$ 1,3	10-13
	RB	0,1 ml / Tier i. Pro						
TRP I	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	3	10,3 $\pm$ 0,6	10-11	4	9,0 $\pm$ 2,7	5-11
		2 x 3,0 g Met, Di, Pro	-	-	-	4	10,75 $\pm$ 0,5	10-11
TRP II	TRP	2 x 1,5 g Met, Di, Pro	3	10,7 $\pm$ 2,9	9-14	4	11,0 $\pm$ 2,4	9-14
	RB	2 x 0,1 ml/ Tier i. Pro						
	TRP	2 x 3,0 g Met, Di, Pro	4	10,75 $\pm$ 2,5	8-14	4	10,75 $\pm$ 2,5	8-14
	RB	2 x 0,1 ml/ Tier i. Pro						
K	-	-	15	9,9 $\pm$ 2,9	2-13	15	9,9 $\pm$ 2,9	2-13

Tabelle 8: Durchschnittliche Wurfgröße pro Gruppe nach der Erstbehandlung sowie nach der Erst- und Nachbehandlung in den Versuchsabschnitten IV und V. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ der einfachen Standardabweichung.

n = Anzahl gravider Tiere pro Gruppe

Über den gesamten Versuchszeitraum zeigten die Ratten mit Ausnahme der drei Tiere, die während der Behandlung bzw. der Geburt verendeten, ein ungestörtes Allgemeinbefinden sowie eine normale Gewichtsentwicklung.

In der Zeit der Gravidität und der anschließenden Säugeperiode wurden keine Verhaltensabweichungen beobachtet.

Die Abbildungen III und IV enthalten eine zusammenfassende Darstellung der durchschnittlichen Wurfgrößen aller Tiergruppen in den fünf Versuchsabschnitten.

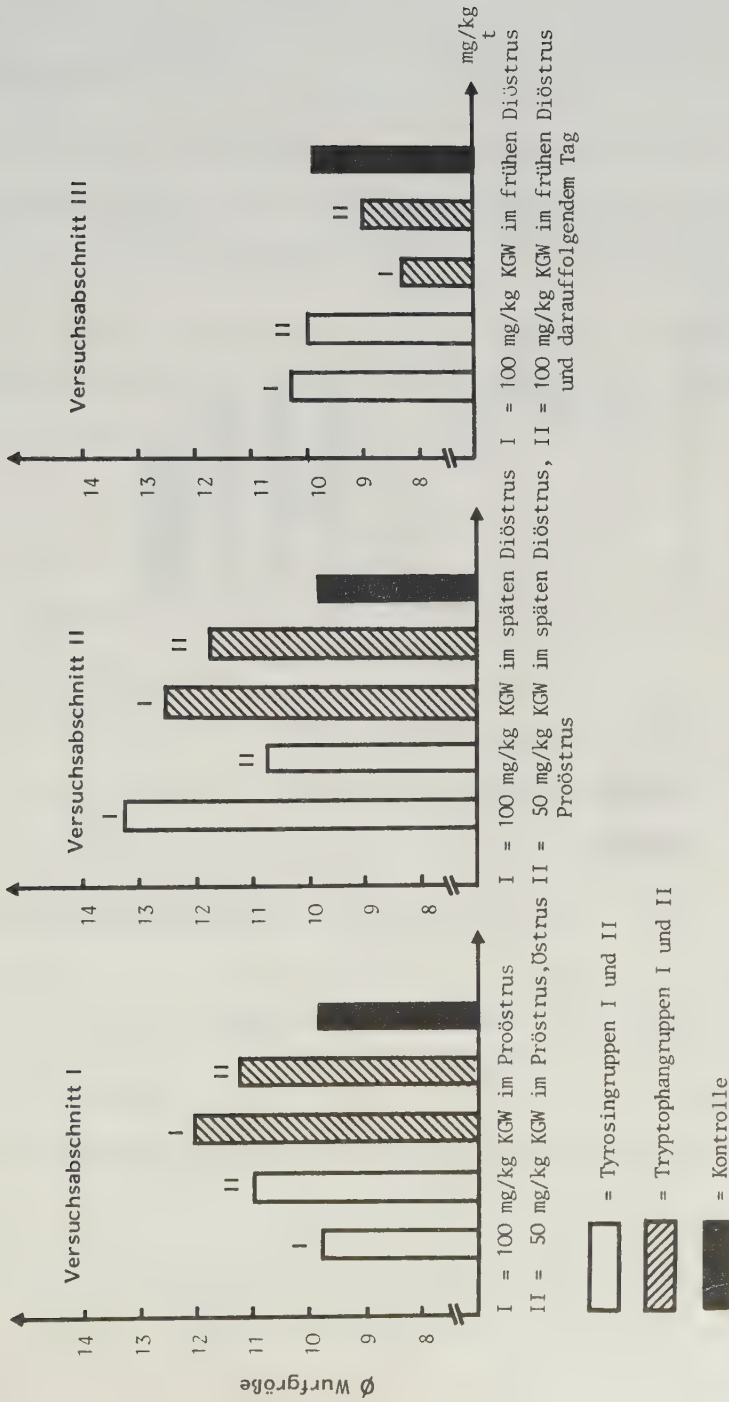
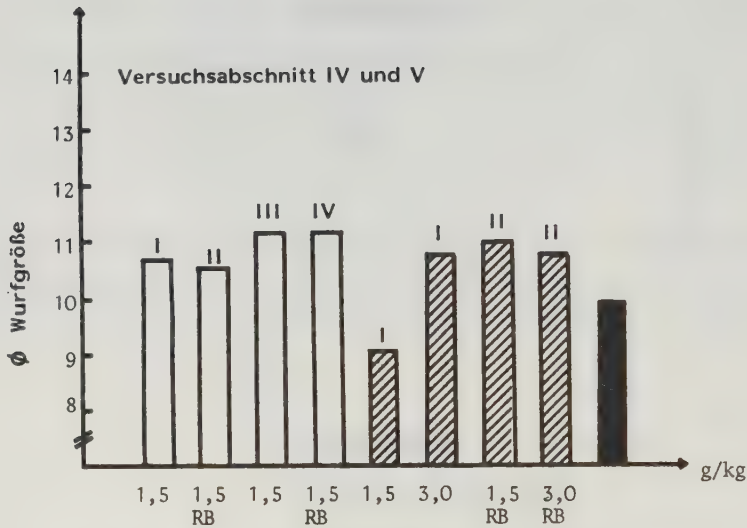


Abbildung III: Durchschnittliche Würfgröße der einzelnen Gruppen in den Versuchsabschnitten I - III.



 = Tyrosingruppen I - IV

 = Tryptophangruppe I und II

 = Kontrolle

I, II = Aminosäurenapplikation 2 x täglich über den Zeitraum des Metöstrus, Diöstrus, Proöstrus

II = RB 2 x 0,1 ml/Tier im Proöstrus

III, IV = Aminosäurenapplikation einmalig im Proöstrus

IV = RB 0,1 ml/Tier im Proöstrus

Abbildung IV: Durchschnittliche Wurfgröße der einzelnen Gruppen in den Versuchsabschnitten IV und V

DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war, die Wirkung einer ein- und mehrmaligen peroralen Applikation von Tyrosin bzw. Tryptophan auf die Fruchtbarkeitslage der weiblichen Ratte zu überprüfen.

Ferner sollte geklärt werden, ob das Fortpflanzungsgeschehen durch Zusatz des β -Rezeptorenblockers Carazolol zu beeinflussen ist.

Die Untersuchungen ergaben, daß Tyrosin fördernd und Tryptophan hemmend auf die Reproduktionsleistung wirkt.

Die Dosierung und der Applikationszeitpunkt scheinen hierbei von entscheidender Bedeutung zu sein. Zudem spielt offensichtlich die Behandlungsdauer eine wesentliche Rolle.

Die Aminosäure Tyrosin konnte bei Verabreichung im frühen Proöstrus oder späten Diöstrus einen fruchtbarkeitsfördernden Einfluß ausüben. Eine Gabe im frühen Diöstrus blieb dagegen unwirksam.

Die Konzeptionsrate war nach Applikation im Proöstrus am höchsten, während bei Behandlung im späten Diöstrus weniger Ratten trächtig wurden. Tyrosin scheint daher im Proöstrus eine stärkere Wirkung zu haben als im späten Diöstrus.

Berücksichtigt man Konzeptionsrate und Wurfgröße gleichzeitig, so wurde mit einer einmaligen Verabreichung von 1,5 g/kg KGW Tyrosin im Proöstrus das beste Ergebnis erzielt.

Es trat bei allen Tieren eine Gravidität ein und die durchschnittliche Wurfzahl lag um 13% über dem Kontrollwert. Nach täglich zweimaliger Gabe derselben Dosis über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus wurden ebenfalls alle Ratten trächtig, aber im Vergleich zu unbehandelten Tieren war die Wurfgröße lediglich um 8% erhöht.

Dagegen zeigte eine einmalige Applikation von 100 mg/kg KGW Tyrosin im Proöstrus keine Wirkung. Zwar kam bei allen Ratten eine Gravidität zustande, jedoch glich die durchschnittliche Wurfzahl der der Kontrollgruppe.

Eine analoge Behandlung im späten Diöstrus wies indessen einen deutlichen Effekt auf. Wenn auch die Konzeptionsrate niedriger war, lag die Wurfgröße um 34% über der unbehandelter Tiere.

Die Ursache dieser Diskrepanz dürfte darin liegen, daß die Verabreichung im Proöstrus erst in einer sehr späten Phase erfolgte, wobei der ovulationsauslösende LH-Peak schon erreicht war. Der anschließend aufkommende hohe Tyrosin- und somit auch Katecholaminspiegel konnte daher die LH-Sekretion nicht mehr rechtzeitig steigern.

Aufgrund dieser Feststellung ist ferner anzunehmen, daß eine Gabe im Östrus das Fortpflanzungsgeschehen nicht beeinflusst. Der durch Applikation von 50 mg/kg KGW Tyrosin im Proöstrus und Östrus hervorgerufene Effekt, nämlich eine gegenüber dem Kontrollwert um 11% erhöhte durchschnittliche Wurfzahl, scheint demnach allein auf der Wirkung im Proöstrus zu beruhen.

Eine Behandlung mit derselben Dosis im späten Diöstrus und Proöstrus war am wenigsten wirksam, da nicht alle Ratten konzipierten und die Wurfgröße nur um 9% die unbehandelten Tiere übertraf.

Im Gegensatz zur Tyrosinverabreichung im Proöstrus oder späten Diöstrus ließ sich im frühen Diöstrus ein fruchtbarkeitsfördernder Einfluß nicht feststellen. Die Konzeptionsraten waren hier am niedrigsten und die Wurfgrößen glichen dem Kontrollwert.

In diesem Fall wurde die Gabe offensichtlich zu früh durchgeführt, um einen Impuls auslösen zu können.

Die vorliegenden Ergebnisse geben somit deutliche Hinweise, daß der Einfluß des Tyrosins in der präovulatorischen Phase erfolgt.

WETZEL (1985) ermittelte überdies bei weiblichen Rindern einen Anstieg des Serumtyrosinspiegels im Proöstrus, der nach der Ovulation wieder abfiel.

In diesem Zusammenhang ist anzunehmen, daß Tyrosin im Proöstrus vermehrt zur Katecholaminbiosynthese herangezogen wird und dadurch eine Erhöhung der Impulsfrequenz noradrenerger Neurone bewirkt, was wiederum die GnRH-Freisetzung steigert.

Die Aminosäure Tryptophan konnte bei Applikation von täglich zweimal 1,5 bzw. 3,0 g/kg KGW über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus einen fruchtbarkeithemmenden Einfluß ausüben. Dagegen erwies sich eine einmalige Behandlung mit 100 mg/kg KGW im Proöstrus wie auch im späten oder frühen Diöstrus als unwirksam. Analoges gilt für eine Verabreichung von 50 mg/kg KGW im Proöstrus und Östrus bzw. im späten Diöstrus und Proöstrus sowie für eine Gabe von 100 mg/kg KGW am ersten und zweiten Diöstrustag.

Für eine Beeinflussung des Reproduktionsgeschehens scheint demnach eine Applikation in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum Voraussetzung zu sein.

Der Tryptophaneffekt zeigte sich nur in verminderten Konzeptionsraten. Ein hemmender Einfluß auf die Wurfgrößen konnte nicht festgestellt werden, da diese noch über dem Kontrollwert lagen. Möglicherweise führt hier die Anwendung einer noch höheren Dosis ebenfalls zu einer negativen Wirkung.

Deutliche Anzeichen für einen fruchtbarkeithemmenden Einfluß des Tryptophans bestehen darin, daß nach der Erstbehandlung bei Dauerapplikation von täglich zweimal 1,5 g/kg KGW lediglich 60% der Ratten und bei analoger Anwendung der doppelten Dosis kein Tier trächtig wurde. Weiterhin lief bei jeweils einer Ratte eine Pseudogravidität ab.

Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß große Tryptophanmengen bei längerer Verabreichung die LH-Sekretion hemmen und so eine Ovulation verhindern. Der antiovulatorische Effekt kann durch Erhöhung der Dosis verstärkt werden.

Die niedrigen Konzeptionsraten erhöhten sich durch die Nachbehandlung der Tiere.

Der Einfluß des Tryptophans auf das Fortpflanzungsgeschehen scheint vor allem in der präovulatorischen Phase von größter Bedeutung zu sein.

TOUNY (1986) ermittelte bei weiblichen Rindern eine deutliche Abnahme der Serumtryptophankonzentration von Proöstrus bis Östrus und wertet dies als Hinweis, daß für den ovulationsauslösenden LH-Peak entweder ein niedriger Tryptophanspiegel Voraussetzung ist oder aber ein schneller Tryptophan- und somit auch Serotoninabfall den Impuls für die LH-Freisetzung unterstützt.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten an, daß Tryptophangaben zur erhöhten Impulsfrequenz serotoninerger Neurone führen, die ihrerseits die GnRH- und Gonadotropinsekretion hemmen.

Mit dieser Arbeit sollte ferner geklärt werden, ob das Reproduktionsgeschehen der weiblichen Ratte durch Blockade der β -Rezeptoren im Proöstrus zu beeinflussen ist.

Der β -Rezeptorenblocker Carazolol übte bei kombinierter Behandlung mit 1,5 g/kg KGW Tyrosin einen fruchtbarkeits-hemmenden und mit 3,0 g/kg KGW Tryptophan einen stark fruchtbarkeitsfördernden Einfluß aus, während er zusammen mit 1,5 g/kg KGW Tryptophan keinen Effekt aufwies.

Die Blockade der β -Rezeptoren wirkte sich nur auf die Konzeptionsrate aus. Eine Beeinflussung der Wurfgröße konnte nicht festgestellt werden.

In den Tyrosingruppen lag die Konzeptionsrate nach der Erstbehandlung bei Dauerapplikation von täglich zweimal 1,5 g/kg KGW Tyrosin bei 100%; mit zusätzlicher Injektion des β -Rezeptorenblockers verringerte sich jedoch der Anteil trächtiger Tiere um 30%.

In beiden Fällen wurden gleiche Wurfgrößen erzielt, wobei diese um 8% über dem Kontrollwert lagen.

Nach der Erstbehandlung bei einmaliger Anwendung derselben Dosis im Proöstrus betrug die Konzeptionsrate ebenfalls 100%; bei zusätzlicher Verabreichung des β -Rezeptorenblockers sank indessen die Zahl gravider Ratten um 20% ab.

Die Wurfgrößen unterschieden sich auch hier nicht und übertrafen den Kontrollwert um 13%.

Analog zur alleinigen Tyrosingabe konnte diese Aminosäure auch zusammen mit dem β -Rezeptorenblocker einen fruchtbarkeitsfördernden Einfluß ausüben, da die durchschnittliche Wurfzahl deutlich höher war als die unbehandelten Tiere. Die Blockade der β -Rezeptoren schwächte jedoch den positiven Tyrosineffekt insofern ab, als im Vergleich zur alleinigen Aminosäureapplikation weniger Ratten konzipierten. Der β -Rezeptorenblocker scheint in diesem Fall hemmend auf die Fertilität zu wirken.

Bei der Nachbehandlung konnte sich der Einfluß des Tyrosins offensichtlich stärker auswirken, da bei allen Tieren eine Gravidität zustande kam.

In den Tryptophangruppen lag die Konzeptionsrate nach der Erstbehandlung bei Dauerapplikation von täglich zweimal 3,0 g/kg KGW Tryptophan bei 0%; mit zusätzlicher Injektion des β -Rezeptorenblockers erhöhte sich indessen der Anteil trächtiger Ratten um 80%.

Nach der Erstbehandlung bei Dauerapplikation von täglich zweimal 1,5 g/kg KGW Tryptophan betrug die Konzeptionsrate 60%; bei zusätzlicher Verabreichung des β -Rezeptorenblockers wurde derselbe Wert erzielt.

Bei Blockade der β -Rezeptoren in Verbindung mit Tryptophangaben in hoher sowie niedriger Dosierung lief bei jeweils einer Ratte eine Pseudogravidität ab.

Entsprechend zur alleinigen Tryptophanapplikation konnte diese Aminosäure auch zusammen mit dem β -Rezeptorenblocker

einen fruchtbarkeithemmenden Einfluß ausüben, da nicht alle Tiere trächtig wurden. Die Blockade der β -Rezeptoren minderte jedoch den negativen Effekt der hohen Tryptophandosis deutlich und scheint hier fördernd auf die Fertilität zu wirken, während sie bei Verabreichung der niedrigen Aminosäurendosis unwirksam blieb.

Dieser Unterschied ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß der β -Rezeptorenblocker bei den vorliegenden Untersuchungen nicht zur optimalen Zeit injiziert wurde und so dessen Einfluß erst bei Anwendung der hohen Tryptophandosis erkennbar wurde.

Der Applikationszeitpunkt Proöstrus war auf eine Wirkungsdauer des β -Rezeptorenblockers von 6 - 8 Stunden, wie für das Rind ermittelt, ausgerichtet.

Im Anschluß an die Nachbehandlung lag die Konzeptionsrate bei zusätzlicher Injektion des β -Rezeptorenblockers zur hohen und niedrigen Tryptophandosis bei jeweils 80%.

Sowohl bei der Tyrosin- als auch bei der Tryptophanverabreichung wurde die Wurfgröße durch die Blockade der β -Rezeptoren nicht beeinflusst.

Eventuell kann der β -Rezeptorenblocker bei Anwendung zu einem geeigneteren Zeitpunkt oder bei häufigerer Gabe hier ebenfalls einen Effekt hervorrufen.

Einflüsse des β -Rezeptorenblockers Pronethalol auf die Gonadotropinsekretion lassen sich bei den in vitro Unter-

suchungen von KAMBERI et al. (1970) erkennen. Die Autoren inkubierten Hypothalamus- und Hypophysengewebe von Ratten und stellten nach Zugabe des β -Rezeptorenblockers einen 30%igen Anstieg der FSH-Freisetzung fest.

Da nach einer Blockade der β -Rezeptoren eine Erhöhung der Gonadotropinsekretion ermittelt wurde, darf für den über diese Rezeptoren wirkenden Neurotransmitter Adrenalin eine negative Beeinflussung des Reproduktionsgeschehens angenommen werden.

Mit den vorliegenden Ergebnissen läßt sich indessen keine eindeutige Aussage über die Wirkung des β -Rezeptorenblockers auf die Fertilität machen, da dieser sowohl einen hemmenden als auch einen fördernden Effekt aufwies und einmal unwirksam blieb.

ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 130 weiblichen Ratten wurde die Wirkung der Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan auf die Fertilität nach ein- und mehrmaliger peroraler Applikation untersucht. Ferner wurde überprüft, ob der Zusatz des β -Rezeptorenblockers Carazolol im Proöstrus einen Effekt hervorruft.

Die Untersuchungen ergaben, daß Tyrosin und Tryptophan das Reproduktionsgeschehen beeinflussen. Entscheidend sind hierbei die Dosierung, der Applikationszeitpunkt und die Behandlungsdauer.

Tyrosin wies bei Aufnahme im Proöstrus oder späten Diöstrus eine fruchtbarkeitsfördernde Wirkung auf. Eine Behandlung im frühen Diöstrus blieb dagegen unwirksam.

Der Tyrosineffekt zeigte sich in hohen Konzeptionsraten sowie in gegenüber den Kontrolltieren erhöhten Wurfzahlen.

Eine einmalige Gabe von 1,5 g/kg KGW im Proöstrus hatte die größte Wirkung. Eine Verabreichung von täglich zweimal derselben Dosis über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus konnte ebenfalls einen Einfluß ausüben. Während eine Applikation von 100 mg/kg KGW im Proöstrus unwirksam blieb, ließ sich hiermit im späten Diöstrus ein Effekt erzielen. Analoges gilt für eine Behandlung mit 50 mg/kg KGW im Proöstrus und Östrus bzw. im späten Diöstrus und Proöstrus.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß Tyrosingaben in der

präovulatorischen Phase das Reproduktionsgeschehen positiv beeinflussen.

Tryptophan wies bei Verabreichung von täglich zweimal 1,5 bzw. 3,0 g/kg KGW über den Zeitraum des Met-, Di- und Proöstrus eine fruchtbarkeitshemmende Wirkung auf. Dagegen war eine einmalige Applikation von 100 mg/kg KGW im Proöstrus wie auch im späten oder frühen Diöstrus unwirksam. Entsprechendes gilt für eine Behandlung mit 50 mg/kg KGW im Proöstrus und Östrus bzw. im späten Diöstrus und Proöstrus sowie für eine Gabe von 100 mg/kg KGW am 1. und 2. Diöstrustag. Der Tryptophaneffekt zeigte sich in einer dosisabhängigen Verringerung der Konzeptionsrate. Ein negativer Einfluß auf die Wurfgröße wurde nicht festgestellt.

Die Ergebnisse deuten an, daß hohe Tryptophangaben über einen längeren Zeitraum die Ovulation verhindern können.

Der β -Rezeptorenblocker Carazolol wirkte bei kombinierter Behandlung mit 1,5 g/kg KGW Tyrosin fruchtbarkeitshemmend und mit 3,0 g/kg KGW Tryptophan fruchtbarkeitsfördernd, während er zusammen mit 1,5 g/kg KGW Tryptophan keinen Effekt aufwies. Die Blockade der β -Rezeptoren veränderte lediglich die Konzeptionsrate. Die Wurfgröße wurde hiervon nicht beeinflusst.

Eine eindeutige Aussage über die Wirkung des β -Rezeptorenblockers auf das Fortpflanzungsgeschehen läßt sich mit den vorliegenden Ergebnissen nicht machen, da unterschiedliche Effekte auftraten.

SUMMARY

The effect of the amino acids tyrosine and tryptophan on the reproduction of rats

The effect of the amino acids tyrosine and tryptophan on fertility was tested by a single and by repeated applications on 130 female rats. It was also examined, if the addition of the β -receptor blocker carazolol in the proestrous indicates any effect.

The results prove, that tyrosine and tryptophan influence the reproduction in rats, but it depends decisively on the dosage, the period of application and the duration of the treatment.

Tyrosine, applicated in the proestrous or late diestrous, showed a supportive effect on fertility. But a treatment in the early diestrous was without effect. The application of tyrosine also raised the conception rate and the size of the litter when compared to the control animals.

A single dosage of 1.5 g/kg body weight tyrosine administered in the proestrous showed the best effect. The administration of 2x daily of the same dosage in the entire duration for the met-, di- and proestrous could also exert an influence. During the proestrous, the application of 100 mg/kg body weight made no difference but did show an effect in the late diestrous. The same is valid for a treatment with 50 mg/kg

body weight in proestrous and estrous as well as in the late diestrous and proestrous.

The results indicate, that the application of tyrosine positively influences the reproduction in the pre-ovulatory phase.

Tryptophan, applicated 2x daily in a dosage of 1.5 g/kg body weight and also for 3.0 g/kg body weight for the duration of met-, di- and proestrous showed an inhibiting effect on the fertility. But a single dosage of 100 mg/kg body weight in the proestrous and also in the late or early diestrous was without effect. The same is valid for the treatment with 50 mg/kg body weight in the proestrous and estrous as well as in the late diestrous and proestrous and also for a dosage of 100 mg/kg body weight on the first and second day of the diestrous.

Tryptophan showed the effect on a dose-dependent decrease in the conception rate. A negative influence on the litter size could not be proved.

The results indicate, that a high dosage of tryptophan given over a longer period could possibly prevent ovulation.

In a combined treatment with 1.5 g/kg body weight tyrosine the β -receptor blocker carazolol had an inhibiting effect on fertility. The same combination with 3.0 g/kg body weight tryptophan had a positive effect on fertility, but

during simultaneous treatment with 1.5 g/kg body weight tryptophan no effect could be documented.

The blocking of the β -receptors only altered the conception rate. There was no influence on the litter size.

Because of the varying effects, no significant proof of the mechanism of the β -receptor blocker to reproduction of the rat could be stated by the present results.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALONSO, R., J.C. AGHARANYA und R.J. WURTMAN (1980):
Tyrosine loading enhances catecholamine excretion
by rats.
J. Neural Transm. 49: 31-43
- BARRACLOUGH, C.A. und P.M. WISE (1982): The role of
catecholamines in the regulation of pituitary
luteinizing hormone and follicle-stimulating
hormone secretion.
Endocrine Reviews 3: 91-119
- BENNETT, J.P. und B.H. VICKERY (1970): Rats and mice.
In: E.S.E. HAFEZ: Reproduction and breeding
techniques for laboratory animals, S. 299-315.
Lea & Febiger, Philadelphia
- BOIREAU, A., J.P. TERNAUX, S. BOURGOIN, F. HERY, J. GLO-
WINSKI und M. HAMON (1976): The determination of
picogram levels of 5-HT in biological fluids.
J. Neurochem. 26: 201-204
- CARLSSON, A. und M. LINDQVIST (1978): Dependence of 5-HT
and catecholamine synthesis on concentrations of
precursor amino-acids in rat brain.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 303: 157-164
- DAS, T.K., R. MAZUMDER und N.M. BISWAS (1986): Further
evidence for an inhibitory effect of L-tryptophan
loading on testicular functions of rat.
Andrologia 18: 618-623

- DENIZEAU, F. und T.L. SOURKES (1977): Regional transport of tryptophan in the rat brain.
J. Neurochem. 28: 951-957
- FERNSTROM, J.D. und R.J. WURTMAN (1971): Brain serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophan levels.
Science 173: 149-152
- FERNSTROM, J.D. und D.V. FALLER (1978): Neutral amino acids in the brain: Changes in response to food ingestion.
J. Neurochem. 30: 1531-1538
- GIBSON, C.J. und R.J. WURTMAN (1977): Physiological control of brain catechol synthesis by brain tyrosine concentration.
Biochem. Pharmacol. 26: 1137-1142
- GIBSON, C.J. und R.J. WURTMAN (1978): Physiological control of brain norepinephrine synthesis by brain tyrosine concentration.
Life Sci. 22: 1399-1405
- HAMMERL, J. (1986a): Der Einfluß der Aminosäure L-Tyrosin, als ein Katecholamin-Vorläufer, auf die Reproduktion bei Kühen.
In: WORLD ASSOCIATION FOR BUiatrics (Hrsg.),
Fourteenth world congress on diseases of cattle,
Proceedings, Vol. 2: 911-914

- HAMMERL, J. (1986b): Der Einfluß der Aminosäure L-Tyrosin auf die Reproduktion beim Schwein. (The influence of the amino acid L-tyrosine on the reproduction in the pig)
Zuchthygiene 21: 181-182
- IKEDA, M., M. LEVITT und S. UDENFRIEND (1965): Hydroxylation of phenylalanine by purified preparations of adrenal and brain tyrosine hydroxylase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 18: 482-488
- IVERSEN, L.L. (1985): Die Chemie der Signalübertragung im Gehirn.
In: Gehirn und Nervensystem, 6. Aufl., S. 21-31
Spektrum der Wissenschaft Verl. Ges., Heidelberg
- JACOBY, J., J.L. COLMENARES und R.J. WURTMAN (1975):
Failure of decreases of serotonin uptake or monoamine oxidase inhibition to block the acceleration in brain 5-hydroxyindole synthesis that follows food consumption.
J. Neural Transm. 37: 25-32
- KALRA, S.P. (1985): Catecholamine involvement in preovulatory LH release: Reassessment of the role of epinephrine.
Neuroendocrinology 40: 139-144

KAMBERT, I.A., H.P.G. SCHNEIDER und S.M. McCANN (1970):

Action of dopamine to induce release of FSH-releasing factor (FRF) from hypothalamic tissue in vitro.

Endocrinology 86: 278-284

KARLSON, P. (1980): Stoffwechsel der Proteine.

Hormone.

In: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 11. Aufl.,
S. 160-164 u. 347-350

Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KMENT, A. (1976): Endokrinium.

In: SCHEUNERT, A. und A. TRAUTMANN (Hrsg.):
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, 6. Aufl.,
S. 33-90

Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

LABHSETWAR, A.P. (1971): Effects of serotonin on spontaneous ovulation: A theory for the dual hypothalamic control of ovulation.

Acta Endocrinol. 68: 334-344

LEONARDELLI, J., M.P. DUBOIS und P. POULAIN (1974): Effect of exogenous serotonin on LH-RH secreting neurons in the guinea pig hypothalamus as revealed by immunofluorescence.

Neuroendocrinology 15: 69-72

- LOVENBERG, W., E. JEQUIER und A. SJOERDSMA (1968):
Tryptophan hydroxylation in mammalian systems.
Advan. Pharmacol. 6A: 21-36
- LOVENBERG, W. und S.J. VICTOR (1974): Regulation of
tryptophan and tyrosine hydroxylase.
Life Sci. 14: 2337-2353
- McMENAMY, R.H. und J.L. ONCLEY (1958): The specific
binding of L-tryptophan to serum albumin.
J. Biol. Chem. 233: 1436-1447
- MORRE, M.C. und R.J. WURTMAN (1981): Characteristics of
synaptosomal tyrosine uptake in various brain
regions: Effect of other amino acids.
Life Sci. 28: 65-75
- MÜNZ, G. (1986): Untersuchungen zur Wirkung von Tyrosin
und Glucose auf das Reproduktionsgeschehen der
Ratte.
Diss. med. vet., München
- NAGATSU, T., M. LEVITT und S. UDENFRIEND (1964):
Tyrosine hydroxylase: The initial step in nor-
epinephrine biosynthesis.
J. Biol. Chem. 239: 2910-2917
- NOWAK, F.V. und R.S. SWERDLOFF (1985): Gonadotropin-
releasing hormone release by superfused hypo-
thalamus in response to norepinephrine.
Biology of Reproduction 33: 790-796

- O'STEEN, W.K. (1964): Serotonin suppression of luteinization
in gonadotropin-treated immature rats.
Endocrinology 74: 885-888
- PARDRIDGE, W.M. (1977): Regulation of amino acid availability
to the brain.
In: WURTMAN, R.J. und J.J. WURTMAN (eds.): Nutrition
and the brain, Vol. 1, S. 141-204
Raven Press, New York
- RUBINSTEIN, L. und C.H. SAWYER (1970): Role of catecholamines
in stimulating the release of pituitary ovulating
hormone(s) in rats.
Endocrinology 86: 988-995
- SAWYER, C.H., J. HILLIARD, S. KANEMATSU, R. SCARAMUZZI und
C.A. BLAKE (1974): Effects of intraventricular
infusions of norepinephrine and dopamine on
LH release and ovulation in the rabbit.
Neuroendocrinology 15: 328-337
- SCHEUERMANN, R. (1984): Zur Bedeutung der Aminosäure Tyrosin
im Reproduktionsgeschehen der Ratte.
Diss. med. vet., München
- SCHNEIDER, H.P.G. und S.M. McCANN (1970): Mono- and indol-
amines and control of LH secretion.
Endocrinology 86: 1127-1133

SVED, A.F., J.D. FERNSTROM und R.J. WURTMAN (1979):

Tyrosine administration reduces blood pressure
and enhances brain norepinephrine release in
spontaneously hypertensive rats.

Proc. Natl. Acad. Sci. 76: 3511-3514

SWANSON, H.H. und N.E. VAN DE POLL (1983): Effects of an
isolated or enriched environment after handling
on sexual maturation and behaviour in male and
female rats.

J. Reprod. Fert. 69: 165-171

TERASAWA, E., W.E. BRIDSON, J.W. DAVENPORT und R.W. GOY
(1975): Role of brain monoamines in release of
gonadotropin before proestrus in the cyclic rat.
Neuroendocrinology 18: 345-358

TOUNY, M. (1986): Serumtryptophanbestimmung beim Rind.
Die Beziehung dieser Aminosäure zum Zyklus-
geschehen.

Diss. med. vet., München

UDENFRIEND, S. (1966): Tyrosine hydroxylase.

Pharmacol. Rev. 18: 43-51

WALKER, R.F. (1984): Impact of age-related changes in
serotonin and norepinephrine metabolism on
reproductive function in female rats:

An analytical review.

Neurobiology of Aging 5: 121-139

- WEINER, R.I. und W.F. GANONG (1978): Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion.
Physiological Reviews 58: 905-976
- WETZEL, G. (1985): Der Einfluß der Aminosäure Tyrosin auf das Fruchtbarkeitsgeschehen beim Rind.
Diss. med. vet., München
- WILSON, J.M. und A.H. MEIER (1983): Tryptophan feeding induces sensitivity to short daylengths in photo-refractory hamsters.
Neuroendocrinology 36: 59-63
- WURTMAN, R.J., F. LARIN, S. MOSTAFAPOUR und J.D. FERNSTROM (1974): Brain catechol synthesis: Control by brain tyrosine concentration.
Science 185: 183-184
- WURTMAN, R.J., F. HEFTI und E. MELAMED (1981): Precursor control of neurotransmitter synthesis.
Pharmacol. Rev. 32: 315-335
- WURTMAN, R.J. (1982): Nährstoffe, die Gehirnfunktionen fördern.
Aus: Scientific American, 4/82
In: Spektrum der Wissenschaft, 6/82: 88-101

Herrn Prof. Dr. M. Rüsse danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik, insbesondere Herrn Dr. J. Hammerl für seine stets gern gewährte Hilfe und Beratung bei der Versuchsdurchführung.

Ferner bedanke ich mich bei Frau M. Scheidter für die Mitarbeit bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 19. Mai 1959 wurde ich, Petra Birgit Müller, als Tochter des Werkmeisters Ottmar Müller und seiner Ehefrau Hedwig geb. Lanzl in Mühlacker geboren.

Von 1966 bis 1969 besuchte ich die Grund- und Hauptschule in Ötisheim. Das Abitur legte ich im Mai 1978 auf dem Fritz-Erler-Gymnasium in Pforzheim ab.

Im Januar 1979 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, das ich im April 1985 mit dem Staatsexamen abschloß. Im gleichen Monat erhielt ich meine Approbation als Tierärztin. Seit dieser Zeit arbeitete ich an der Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

